Aus dem Pathologischen Institut des Krankenhauses Moabit, Berlin
(Direktor: Prof. R. Jaffé)

Ueber Adenokankroide

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der

Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin

vorgelegt von

Jacob Nochimowski

aus Russ, Ostpr. (jetzt Memelland)

Tag der Promotion: 6. Dezember 1933

69

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Gocht

Referent: Prof. Dr. Rössle

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Erschienen in der Frankfurter Zeitschrift für Pathologie Bd. 44

Die Bezeichnung „Adenocancroid“ (Carcinoma cylindrocellulare cancroidale), nach anderer Definition „Carcinom aus zwei Epithelarten“, wurde von *Herxheimer* im Jahre 1907 in die Medizin eingeführt; wir gebrauchen sie nach seinem Beispiel für Tumoren, in denen dem Mutterboden homologes Epithelgewebe in Form von Zylinder- bzw. Drüsenzellen und heterologes Epithelgewebe in Form von Plattenepithelzellen (z. T. mit echter Verhornung) in atypischer Wucherung zu finden sind. Das Wesentliche dieser Geschwülste ist also, dass ein und derselbe Tumor sich zusammensetzt aus zwei verschiedenen Epithelarten, von denen nur die eine Art dem Epithel des Mutterbodens entspricht. Nicht unter diesem Ausdruck sind also solche Geschwülste zu verstehen, in denen zwar auch zwei verschiedene Epithelarten gefunden werden, die aber dadurch zustande gekommen sind, dass zwei verschiedene, von verschiedenen Mutterböden herzuleitende Carcinome ineinanderwachsen und nur den Eindruck erwecken, als ob das Carcinom aus zwei Epithelarten bestände. Ich werde bei meiner Zusammenstellung daher auch all derartige Fälle fortlassen und mich auf die Fälle beschränken, in denen es sich sicher nur um *einen* Tumor aus zwei Epithelarten handelt.

Es ist leicht verständlich, dass derartige Geschwülste nur selten beobachtet werden. Aber nicht allein die Seltenheit lässt es gerechtfertigt erscheinen, jeden derartigen Fall mitzuteilen, sondern gerade diese Geschwülste bieten für die Frage der Geschwulstgenese, für die Frage der Metaplasie soviel Interessantes, dass es gerade ausserordentlich wichtig erscheint, zu beobachten, in welchen Organen überhaupt derartige Geschwülste vorkommen, und wie sie sich in den verschiedenen Organen verhalten. Ich will daher versuchen, im folgenden eine Zusammenstellung aller bisher beschriebenen Fälle zu geben, da eine derartige Zusammenfassung in der Literatur nicht vorliegt. Ehe ich jedoch an diese Zusammenstellung herangehe, seien vier Fälle beschrieben, die in den letzten Jahren an dem Pathologischen Institut des Krankenhauses Moabit, Berlin, beobachtet wurden; ganz besonders auch deshalb, weil diese Fälle z. T. solche Organe betreffen, in denen Adenocancroide bisher nur sehr selten beschrieben worden sind.

Fall 1. M. St., aufgenommen am 8. Oktober 1931.

Es handelte sich um die Leiche einer 68jährigen Frau, die ein halbes Jahr vor ihrem Tode an Schluck- und Magenbeschwerden und schleimigem Erbrechen erkrankt war und sehr viel an Gewicht verloren hatte. Folgender *Lokalbefund* hatte zur *klinischen Diagnose:* Ovarialcarcinom geführt: Im linken Unterbauch derber, glatter Tumor, der die ganze linke Unterbauchseite ausfüllt. Durch den aufgetriebenen Bauch lässt er sich nicht deutlich abgrenzen. *Gynäkologische Untersuchung:* Portio kaum vorspringend, im Douglas ein derber, haselnussgrosser Knoten; linkes Parametrium ausgemauert mit derben Tumormassen, die bis an das Becken herangehen.

Nach einer vorgenommenen Laparatomie, bei der reichlich Ascites abfloss, erfolgte der Exitus letalis. Die Diagnose nach der Operation lautete: Peritoneal-Carcinose. Ascites.

Bei der Wiedergabe des *Obduktionsprotokolls* (S.-Nr. 868/31) will ich mich nur auf das Wesentlichste beschränken. In der *Pleurahöhle* an 1000 ccm einer klaren, rötlichen Flüssigkeit. Auf der Pleura parietalis vereinzelte erbsengrosse, weisse Flecken. *Lungen:* Die Lymphdrüsen des Hilus und Mediastinums sind sehr hart, weiss, z. T. schwarz gefärbt. In der Teilungsstelle der Trachea eine unregelmäßige Vorwölbung von etwa Zweimarkstückgrösse. Diese setzt sich als harte weisse Masse in die Umgebung fort. *Peritoneum* zeigt überall kleine hirsekorn- bis bohnengrosse, weisslich graue Knötchen von derber Konsistenz. Auf dem Peritoneum der vorderen Bauchwand überall starke Gefässinjektion und rötlich bis schmutzig-braune Verfärbung. Das *Netz* ist eine harte, sehr derbe Masse, die das Colon transversum umwachsen hat. Im Abdomen schmutziges Exsudat (200 ccm). Colon transversum in das verdickte Netz fest eingewachsen, wie ummauert. Im *Dünndarm* in der Schleimhaut vereinzelt noch kleine, hirsekorngrosse, oberflächliche Defekte. Am unteren rechten Rand der *Leber* ein pflaumengrosser fester Tumor. Auf dem Schnitt von graurötlicher Farbe. Vereinzelt noch kleine, bis kirschgrosse Tumoren von fester Konsistenz.

Anatomische Diagnose: Carcinom im linken Hauptbronchus direkt an der Bifurkation. Ausgedehnte Metastasen in dem Bindegewebe längs der Trachea, sowie längs der Aorta, sowie in den paratrachealen und paraaortalen Lymphdrüsen. Ausgedehnte Carcinose des Peritoneums. Carcinommetastasen in der Pleura und im Lungengewebe beiderseits, im linken Oberschenkel und in der Wirbelsäule. Cholelithiasis und chronische Cholecystitis. Uteruspolypen. Dehnungsgeschwüre im Dünndarm. Ascites.

Mikroskopischer Befund: Der Tumor zeigt an verschiedenen Stellen ausserordentlich wechselndes Aussehen. Während er stellenweise das typische Bild eines Adenocarcinoms zeigt, finden sich an anderen Stellen schmale Züge von Plattenepithelcarcinom mit beginnender Verhornung. Beide Bestandteile liegen stellenweise wirr durcheinander, während an anderen Stellen noch Partien vorhanden sind, die das Bild eines vollkommen undifferenzierten epithelialen Tumors zeigen, so dass an diesen Stellen die Entscheidung über die Ableitung des Tumors überhaupt nicht getroffen werden kann. In den Metastasen finden sich ausschliesslich Bilder eines typischen Adenocarcinoms mit dicht beieinander liegenden, verschieden weiten, unregelmäßigen Drüsenbildungen mit mehrreihigem, sehr unregelmäßigem Epithel.

Fall 2. A. B., aufgenommen am 21. Dezember 1926.

Es handelte sich um die Leiche einer 65jährigen Frau, die vor dem Tode an ständig zunehmender Gelbverfärbung und Magen-Darmbeschwerden in den letzten drei Monaten gelitten hatte und etwa 25 Pfund in derselben Zeit an Gewicht verloren

hatte. Klinisch war unterhalb des rechten Rippenrandes perkustorisch und palpatorisch ein etwa gänseeigrosser Tumor nachweisbar von fester Konsistenz, bis Nabelhöhe reichend. Während des Krankenhausaufenthaltes lag die stark ikterisch verfärbte Patientin apathisch da, bis sie unter den Erscheinungen der Gallensäureintoxikation starb.

Klinische Diagnose: Carcinom der Gallenblase.

Kurzer Auszug aus dem *Obduktionsprotokoll* (S.-Nr. 58/27). Die *Leber* ist durchsetzt mit kleinen weissen Knoten. Die *Gallenblase* ist mit der Umgebung vollkommen verwachsen. Auf einem Querschnitt durch Gallenblase und Leber sieht man, dass die Blase etwas erweitert ist und etwa 80 fazettierte Steine und schleimig grünliche Flüssigkeit enthält. Die Wandung auf der rechten Seite ist sehr stark durch Tumorgewebe verdickt. Der Tumor geht von hier aus direkt in die Leber über und bildet einen etwa apfelgrossen Knoten. Die übrigen Organe zeigen abgesehen von der Gelbfärbung keinen besonderen pathologischen Befund.

Anatomische Diagnose: Carcinom der Gallenblase bei Cholelithiasis und chronischer Cholecystitis. Übergreifen des Tumors auf die Leber und multiple Tumormetastasen in der Leber. Hochgradiger allgemeiner Ikterus. Bronchopneumonische Herde in beiden Unterlappen.

Mikroskopischer Befund: Der Tumor ist grossenteils nekrotisch. An den erhaltenen Stellen sind deutlich zweierlei Gewebsarten zu unterscheiden. An der Mehrzahl der Stellen findet sich der typische Bau eines Adenocarcinoms mit zylindrischen bis kubischen Zellen in zwei- bis dreifacher Lage. Ziemlich starke Zellatypie, stellenweise homogener, im Hämatoxylin-Eosin-Präparat rosa gefärbter Inhalt.

An einer anderen Stelle findet sich typisches Plattenepithelcarcinom ohne Verhornung. Es liegen hier zahlreiche breite, solide Stränge, von schmalem, zellarmem Bindegewebe getrennt, dicht beieinander. Stellenweise Andeutung von konzentrischer Schichtung. Die beiden Geschwulstformen sind im ganzen scharf voneinander getrennt, stellenweise durch schmales Bindegewebe. In den Grenzpartien, besonders zum Zentrum des Tumors hin, gehen aber auch beide Geschwulstformen mitunter ineinander über. Vereinzelt finden sich auch sonst innerhalb des Adenocarcinoms einzelne solide Plattenepithelcarcinomzüge.

Fall 3. A. H., aufgenommen am 5. Juli 1928.

Es handelte sich um die Leiche einer 53jährigen Frau, die drei Wochen vor ihrem Tode an Magen-Darmbeschwerden und an den Erscheinungen eines vollständigen Gallengangsverschlusses erkrankt war. Klinisch war die *Leber* einen Querfinger unterhalb des Rippenbogens palpabel. In der Gegend der Gallenblase ein etwa walnussgrosser, sehr harter, nicht druckempfindlicher Tumor, der mit der Atmung verschieblich war. Bei der *rectalen Untersuchung* konnte man etwa 8 cm vom Anus entfernt an der Vorderwand zirkulär einen kleinapfelgrossen Tumor mit scheinbar beginnender Ulceration und deutlich fühlbarer Stenose feststellen. Nach einer Bauchpunktion (4000 ccm einer gallig aussehenden Flüssigkeit) fühlte man in der Gegend der Gallenblase einen gänseeigrossen Tumor. *Ascitespunktat* (Prof. *Jaffé*): Rote Blutkörperchen und Rundzellen. Daneben aber ziemlich reichlich grosse, unregelmäßig geformte Zellen mit grossem, chromatinreichem Kern, die mit grosser Wahrscheinlichkeit als Carcinomzellen angesprochen werden müssen.

Die *klinische Diagnose* lautete: Rectumcarcinom mit Lebermetastasen.

Kurzer Auszug aus dem *Obduktionsprotokoll* (S.-Nr. 455/28). *Leber:* Im rechten Leberlappen eine etwa walnussgrosse, gelbe, runde, sich hart anfühlende Stelle, die bis zur Oberfläche dringt und über deren Niveau ragt. Auf der Schnittfläche dringt

dieser graue Herd etwa 3 cm in das Leberparenchym hinein. Der *Ductus choledochus* ist eingebettet ringsum in harte Massen periportaler Lymphdrüsen, die vergrössert sind. Das *Pankreas* fühlt sich sehr hart an, die Schnittfläche zeigt deutliche Läppchenzeichnung, keine Metastasen sind sichtbar. Auf der Vorderfläche des *Ligamentum latum* symmetrisch zu beiden Seiten des Uterus sind etwa talergrosse zerfallene höckrige Knoten gelegen, die nach hinten in das Rectum durchgebrochen sind. Im *Rectum* sieht man etwa 10 cm oberhalb des Anus Vorstülpungen der Schleimhaut, die sich hart und höckrig anfühlen. Im *Magen* nach der Kardiaenge zu ist ein etwa erbsengrosser Schleimhautdefekt mit strahlenförmigen Einziehungen sichtbar. Die *mesenterialen Lymphdrüsen* fühlen sich hart an und sind vergrössert. Die übrigen Organe zeigen makroskopisch keinen besonderen pathologischen Befund.

Anatomische Diagnose: Primäres Carcinom des Ductus choledochus mit ausgedehnten Metastasen in den periportalen Lymphdrüsen und im periportalen Bindegewebe. Lebermetastasen. Ikterus. Peritonealmetastasen im Douglas mit Durchbruch in das Rectum. Metastasen in den paraaortalen Lymphdrüsen. Braune Atrophie des Herzens. Zellmark. Bronchopneumonie.

Mikroskopischer Befund: Der Tumor bietet im ganzen das Bild eines Plattenepithelcarcinoms, das in breiten, soliden Strängen wächst und vielfach konzentrische Schichtung erkennen lässt. Typische Verhornung nicht vorhanden. Zellformen teilweise sehr atypisch und unregelmäßig. Zerstreut zwischen diesen Strängen finden sich an den verschiedensten Stellen Drüsengänge, die mit ein- bis zweireihigem, manchmal auch mehrreihigem Epithel ausgekleidet sind und ein meist enges Lumen erkennen lassen. Das Epithel ist auch hier meist unregelmäßig, meist zylinderförmig, manchmal mehr kubisch und zeigt stellenweise Mitosen.

Fall 4. M. F., aufgenommen am 22. November 1928.

Es handelte sich um das durch Probeexcision von der Portio gewonnene Untersuchungsmaterial einer 49jährigen Frau. Der Gewichtsverlust war sehr gross (in 4 Wochen etwa 10 Pfund). Folgender gynäkologischer Befund konnte erhoben werden: Vagina weit. Descensus der vorderen und hinteren Vaginalwand. Die vordere Muttermundslippe ist umgewandelt in einen höckrigen, maulbeerförmigen Tumor, der auf Kontakt leicht blutet. Der Tumor geht in die hintere Muttermundslippe über. Einige kleine Knötchen fühlt man im hinteren Scheidengewölbe. Das rechte Parametrium fühlt sich von der Scheide aus ganz weich an. Das linke Parametrium scheint verkürzt zu sein. Die *rectale Untersuchung* ergab folgenden Befund: das rechte Parametrium ist frei, das linke Parametrium ist nicht besonders empfindlich. *Philipp-Ruge* negativ. An sich ist der Fall operabel. Die *klinische Diagnose* lautete: Portiocarcinom.

Mikroskopischer Befund der Probeexcision (E. 558/28): Der Tumor besteht grösstenteils aus einem undifferenzierten Plattenepithelcarcinom, dessen breite, unregelmäßige Stränge dicht beieinander liegen. Der Tumor ist ziemlich zellreich, die Zellen weitgehend atypisch. Vielfach Andeutung konzentrischer Schichtung, aber keine echte Verhornung.

Neben diesem Plattenepithelcarcinom findet sich, ohne scharfe Grenze fast ineinander übergehend, ein typisches Adenocarcinom mit multiplen, dicht beieinander stehenden, unregelmäßigen Drüsengängen, die mit zwei- bis dreireihigem, unregelmäßigem Epithel bekleidet sind. In den Grenzpartien beider Tumorformen vielfach solide Stränge, bei denen vielfach nicht zu unterscheiden ist, welchem der beiden Bestandteile die Zellen angehören. Überall sehr starke eitrige Infiltration.

Eine öfters durchgeführte ambulante Radiumbehandlung hatte nur vorübergehenden Erfolg; der Tumor bildete sich zurück, rezidivierte jedoch bald wieder.

Über den weiteren Verlauf ist nichts bekannt, da die Patientin sich nicht mehr vorgestellt hat.

Ich konnte also vier Fälle von Tumoren vom Bau eines Adenocancroids beschreiben, von denen der erste eine Frau von 68 Jahren betroffen hatte, die unter der klinischen Diagnose Peritonealcarcinome, Ascites zur Sektion gekommen war; letztere ergab als Todesursache ein Carcinom im linken Hauptbronchus mit ausgedehnten Metastasen. Der zweite Fall hatte eine Frau von 65 Jahren betroffen, bei der die Sektion die klinische Diagnose Gallenblasencarcinom bestätigen konnte. Im dritten Fall hatte es sich um eine Frau von 53 Jahren gehandelt, bei der die klinische Diagnose Rectumcarcinom mit Lebermetastasen durch die Sektion umgestossen wurde, die das Vorliegen eines primären Carcinoms des Ductus choledochus mit ausgedehnten Metastasen ergab. Im vierten Fall hatte sich es um die Probeexcision von der Portio einer Frau von 49 Jahren gehandelt, deren mikroskopische Diagnose das Vorliegen eines Portiocarcinoms bestätigte.

Die mikroskopische Untersuchung ergab in jedem Fall einwandfreie Befunde: es wurden stets in dem Tumor zwei deutlich verschiedene Teile gesehen, und zwar ein drüsenförmiger Teil vom Bau des Adenocarcinoms und daneben Tumorpartien vom Bau des Plattenepithelcarcinoms.

Im Fall S. 58/27 waren diese beiden Tumorformen ziemlich scharf voneinander abgesetzt; in einzelnen Randpartien gingen auch hier die beiden Anteile ineinander über. Im Fall S. 868/31 u. E. 558/28 sogar soweit, dass in den Randpartien völlig undifferenzierte Tumorteile ineinander lagen, so dass man in den einzelnen Gesichtsfeldern nicht entscheiden konnte, ob man hier den Tumor als undifferenziertes Plattenepithelcarcinom oder als undifferenziertes Zylinderzellencarcinom ansprechen sollte. Im Fall S. 445/28 u. S. 868/31 lagen aber beide Tumorbestandteile vollkommen wirr durcheinander.

Es dürfte nach diesen Befunden zweifellos sein, dass es sich hier in meinen Fällen stets um echte Adenokankroide handelt. Höchstens in dem Fall des Portioadenokankroids konnte man daran denken, dass hier zwei durcheinander gewachsene Tumoren vorliegen, doch auch hier sprechen die Randpartien mehr für die erstere Auffassung.

Ehe ich auf allgemeine Fragen, für die etwa meine Fälle einen Beitrag liefern können, eingehe, will ich versuchen, sämtliche bisher beschriebenen Fälle von Adenocancroiden zusammenzustellen und nach verschiedenen Gesichtspunkten zu ordnen; in vielen der beschriebenen Fälle ist allerdings die Beschreibung eine recht kurze. In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich auch um Operationsmaterial, so dass zur Beantwortung vieler Fragen, z. B. Zeit des Verlaufs, Metastasenbildung usw. nur ein Teil der Fälle verwertbar ist; auch das Alter und Geschlecht ist nicht in jedem Fall genannt. Angaben betreffs des Geschlechts fand ich nur in 23 Fällen. Ich muss dabei allerdings alle die Fälle ausnehmen, in denen die Geschwulst von den Geschlechtsorganen ausgegangen ist — von diesen sind 17 Frauen und nur 6 Männer betroffen;

auch meine drei Fälle betreffen Frauen, so dass also bisher 20 Fälle von Frauen und nur 6 von Männern beschrieben worden sind. Bei dieser Zusammenstellung habe ich alle die Fälle — wie oben erwähnt — bei denen die Genitalorgane Sitz der Tumoren waren, fortgelassen, andernfalls würde das Überwiegen der Frauen noch stärker in Erscheinung treten, da bei den Frauen, mein Fall einbegriffen, 20 Adenocancroide des Uterus, bei Männern aber nur drei Adenocancroide der Prostata beobachtet worden sind.

Dieses Geschlechtsverhältnis erscheint auffällig, da sich die Adenocancroide, wie wir noch sehen werden, auf die verschiedensten Organe erstrecken. Wenn *Roessiger* seinerzeit darauf hinwies, dass bei den Gallenblasenadenocancroiden die Frauen bevorzugt sind, so könnte das ja dadurch erklärt werden, dass auch sonst Gallenblasencarcinome bei Frauen häufiger als bei Männern sind. Es sind aber im ganzen nur elf Fälle beschrieben worden, während im Respirationstraktus und Magen-Darmkanal fünf Fälle mit dem Geschlechtsverhältnis von vier Frauen zu einem Mann mitgeteilt worden sind, also auch hier ein Überwiegen der Frauen vorliegt, obwohl an dieser Stelle sonst Männer mehr betroffen sind.

Betreffs des Alters fehlen in zahlreichen Fällen gleichfalls die Angaben; im ganzen scheint es aber so als ob auch bei den Adenocancroiden die Jahre bevorzugt sind, die auch sonst das Prädilektionsalter für Carcinome darstellen. Denn wenn in einem Fall (*Plenge*) ein solcher Tumor an der Ileocöcalklappe bei einer 28jährigen Frau beschrieben worden ist, so beweist das nichts, da bekanntlich auch sonst mitunter schon im jugendlichen Alter Carcinome gefunden werden.

Die histologische Beschreibung ist in allen Fällen ziemlich übereinstimmend. Auf der einen Seite findet sich ein zylinderepithelialer Anteil, teilweise in soliden Strängen, teilweise in Drüsenanordnung, auf der anderen Seite typisches Plattenepithel mit Stachel- und Riffzellen, vielfach sogar mit typischer Verhornung. Meist finden sich Abschnitte, in denen der eine oder andere Bestandteil überwiegt und dann wieder solche, in denen beide durcheinander liegen.

Hinsichtlich der Lokalisation der Metastasen liessen sich Abweichungen von der reiner homoiologer Adenocarcinome nicht finden. Jedoch dürfte die Art ihrer mikroskopischen Zusammensetzung insofern interessant sein, als Metastasen beschrieben worden sind, die nur aus Adenocarcinomen (*Herxheimer*, *Lubarsch*, *Mönckeberg*) bestanden und solche, die sich nur aus Plattenepithel (*Plenge*, *Roessiger*, *Scheel*) zusammensetzten. *Boedecker* fand ausser dem Primärtumor vom Bau eines Adenocancroids im Magen einen zweiten Primärtumor vom Bau eines Adenocarcinoms im Colon ascendens. *Schmorl* konnte in zwei Fällen nur in der Metastase das mikroskopische Bild eines Adenocancroids feststellen, während er einen Primärtumor von diesem Bau nicht finden konnte. Dagegen fand er in einem Fall ein Adenocarcinom im

Uterus, im anderen ebenfalls ein Adenocarcinom im Uterus und ausserdem ein Plattenepithelcarcinom der Portio.

Bei meiner Zusammenstellung will ich von der Lage des Tumors ausgehen und die einzelnen Organe und Organsysteme besonders besprechen.

Respirationsapparat: Bekanntlich kommt in der Bronchialschleimhaut auch sonst ein Plattenepithelcarcinom recht häufig vor; von besonderem Interesse ist es dabei, dass mit der in den letzten Jahren beobachteten Zunahme der Bronchialcarcinome sehr häufig auch eine deutliche Zunahme der Plattenepithelcarcinome beobachtet worden ist. Ich verweise betreffs dieser Frage auf die gleichzeitig erscheinende Arbeit von *Peters* aus diesem Institut, der die gesamte Literatur ausführlich besprochen hat.

Der von *Kawamura* im Jahre 1911 beschriebene Fall eines Adenocancroids steht in der Literatur als einziger da. Diesem Fall reiht sich als zweiter der von mir beschriebene an. *K.* fand ausserdem im mikroskopischen Bild des Tumors verschiedene Zellen, die schleimige Degeneration zeigten. Als Ausgangspunkt nahm *Kawamura* das Bronchialepithel bzw. die Schleimdrüsen an.

Magen-Darmtraktus: Im Magen sind fünf Fälle [*Boedecker* (zwei Fälle) *Herxheimer, Lubarsch, Pollack*] beschrieben worden und je ein Fall im Duodenum (*Plenge*), an der Ileocöcalklappe (*Plenge*), im Coecum (*Herxheimer*), Sigmoid (*Probst*). Besonders auffällig erscheint es, dass in allen Fällen die Primärtumoren im Magen, die ungefähr von Kleinfaustgrösse waren, am Pylorus, also weit ab vom Oesophagus, dem einzigen mit Plattenepithel ausgestatteten naheliegenden Organ gelegen waren. Bei *Lubarsch* hatte der plattenepitheliale Anteil des Carcinoms das Aussehen eines Speiseröhrenkrebses. Ein von *Boedecker*, ausser dem Primäradenocancroid im Magen, im Colon ascendens gefundener Tumor, dessen mikroskopische Untersuchung einen schlauchförmigen Zylinderzellenkrebs ergab, wird von demselben als Primärtumor, nicht als Metastase des Adenocancroids angesprochen. Bei *Pollack* bot der Primärtumor das mikroskopische Bild eines reinen Adenocarcinoms dar, die Lungenmetastasen dagegen das eines Adenocancroids. Diese Tatsache wird von *Herxheimer* dahingehend ausgelegt, dass *Pollack* zu wenig Stücke aus dem Primärtumor mikroskopisch untersucht hatte; denn auch in seinem Tumor war der plattenepitheliale Anteil nur durch Untersuchung zahlreicher Schnitte zu finden. *Herxheimer* bezeichnet den drüsigen Anteil im Adenocancroid des Coecums als Gallertzylinderzellencarcinom. *Plenge* fand auch epitheliale Riesenzellen *Probst* vereinzelt Schleimbildung, ausserdem Haufen runder polymorpher, Lumina bildender Zellen.

Harnapparat: In den Harnwegen ist je ein Fall in der Niere (*Scheel*), im Ureter (*Adler*), in der Harnblase (*Störk* und *Zuckerkandl*) beschrieben worden. *Scheel* und *Adler* fanden mikroskopisch ausserdem Basalzellen. Die Metastasen enthielten bei *Scheel* nur Plattenepithel und Basalzellen.

Genitalapparat, weiblich: Im Uterus sind Cancroide verhältnismäßig häufig beschrieben worden. Oft werden auch Adenocarcinome und Cancroide als zwei gesonderte, nebeneinander wuchernde Tumoren in demselben Uterus gefunden. Diese beiden Tumoren können vollkommen getrennt sein, sich berühren oder, besonders wenn sie schon in einem älteren Stadium sind, vollkommen verschmelzen. Derartige Tumoren sind aber nicht als Adenocancroide zu bezeichnen. In vielen Fällen ist die Deutung, ob der Tumor aus einer oder aus doppeltepithelialer Matrix ausgegangen ist, ausserordentlich schwierig; besonders dürfte dies für Tumoren des Cervix-Portio-Teiles zutreffen, für die kein Fall mit Sicherheit zu deuten ist (*Keitler*), da hier leicht ein Cancroid der Vagina mit einem Adenocarcinom der Cervix verschmelzen kann. Wie leicht oft eine Verwechslung mit Adenocancroiden vorliegen kann, oder solche vorgetäuscht werden können, beweisen nur einige aus der Literatur herausgegriffene Fälle. *Scheyer* stellte neben einem hochdifferenzierten Adenocarcinom gleichzeitig eine gutartige Metaplasie der Oberflächenepithelien und Hornperlbildung fest. *Lubarsch* sah in drei Fällen von Carcinoma psammosum des Uterus in den drüsigen carcinomatösen Teilen zerstreut Plattenepithelinseln und Hornnester, und behauptet, dass das Carcinoma psammosum des Uterus stets Plattenepithelinseln und Hornnester enthält. *Fränkel, Hitschmann, Wiener* sollen (nach *Keitler*) eine Reihe von Fällen beobachtet haben, in denen es zu Plattenepithelentwicklung im Drüsencarcinom des Uterus gekommen ist. Die Zahl der Tumoren, die nach Beschreibung als Adenocancroide anzusprechen und die als solche beschrieben worden sind, beträgt für das Cavum uteri 16 (*Blavet di Briga, Eckhardt, Emanuel, Engelhorn, Frank, Gellhorn, Hofmeier, Kaufmann, Lehmann, Loeb, Mandelbaum, Novak* und *Windholz, Ssmagin, Stein, Strong*), für den Cervix-portio-Teil 3 (*Limböck, Keitler*)[1]. Ich will jedoch nochmals darauf hinweisen, dass diese Fälle bezüglich ihrer Histogenese umstritten sind. *Keitler* fand in seinen beiden Fällen undifferenzierte Zellen, denen er die Fähigkeit der Basalzellen zuschrieb, sowohl Plattenepithel als auch Drüsenepithel aus sich hervorgehen zu lassen. Nach *Keitler* könnte es sich in den Fällen von *Emanuel* und *Kaufmann* um eine Kombination primärer und sekundärer Dimorphie handeln. *Blavet di Briga* sah sich das Bindegewebe in Osteoblasten umwandeln und bereits eingetretene Knochenbildung mit Knochenmark innerhalb des Adenocancroids. Bei *Stein* fand sich die Neubildung in einem sarkomatösen Polyp. Bei *Novak* und *Windholz* zeigte der Tumor, der für ein Myom gehalten und bestrahlt worden war, auffallende regressive Veränderungen. Neben dem Tumor hatte sich eine Tuberkulose des Myometriums entwickelt. Mikroskopisch konnten sie in der Nähe der Zerfallherde des Tumors ausgedehnte Riesenzellenreaktion feststellen.

[1] Während der Anfertigung dieser Arbeit sind von *Motta* (Riv. ital Ginec. **12**, Nr 3, 261 (1931) Ref. im Zbl. Path.) fünf Fälle von Uteruskörpercarcinom und ein Fall von Scheidenmetastase aus Uteruskörpercarcinom veröffentlicht worden, deren histologische Untersuchung teilweise oder vollständige Plattenepithelbildung ergab. Es dürften einige von diesen Fällen als Adenocancroide anzusprechen sein.

Männliche Genitalorgane: Einen Fall von Adenocancroid in der Prostata erwähnt *Lubarsch*. Sämtliche Metastasen boten das Bild eines reinen Adenocarcinoms dar.

Ausserdem ist je ein Fall von *Volante* und *Walthard* beschrieben. Der grösste Teil dieser Tumoren bestand aus indifferenten Zellen von verschiedenem Aussehen. Der adenocarcinomatöse Anteil war nur sehr wenig entwickelt. Die Metastasen — bei dem von *Walthard* beschriebenen Fall — in den axillaren Lymphdrüsen bestanden aus grossen polyedrischen, oft Plattenepithelien ähnlichen Zellen.

Gallenblase und *Gallenwege:* Reine Cancroide sind (nach *Awoki* im Jahre 1925) bisher 33 Fälle bekannt geworden. Jedoch dürfte das Vorkommen nach den Erfahrungen am hiesigen Institut ein viel häufigeres sein. Adenocancroide sind dagegen nur neun Fälle beschrieben worden (*Bevan, Buchmann, Deetz, Fehr, Mönckeberg, Roessiger, Simmonds*). In allen Fällen konnten Steine gefunden und die Diagnose chronische Cholecystitis und Cholelithiasis gestellt werden. Die Tumoren gingen in die Leber über und haben in dieser wie in den nächstliegenden Lymphdrüsen Metastasen gesetzt. In einigen kleinen Lebermetastasen war im Fall *Mönckeberg* mikroskopisch nur Adenocarcinom sichtbar, andererseits hat *Roessiger* in Metastasen des Netzes und der Darmserosa nur Plattenepithelcarcinom gefunden. *Roessiger* sah ausserdem in den Primärtumoren solide Stränge aus indifferenten Epithelien, die er als „Basalzellenkrebs" im Sinne *Krompechers* bezeichnet. Während *Deetz* und *Mönckeberg* „Doppelcarcinome" annahmen, bezeichneten *Simmonds* und die übrigen derartige Tumoren als „Mischkrebse", also einheitliche Carcinome. *Simmonds*, gestützt auf den mikroskopischen Befund, der deutlich Übergänge zwischen beiden Epithelarten erkennen liess.

Pankreas: Hier sind drei Fälle bekannt (*Herxheimer, Lewisohn, Plenge*). In zwei Fällen (*Lewisohn* und *Plenge*) lag der Tumor im Kopf, in einem (*Herxheimer*) im mittleren Teil und im Schwanz des Organs. Der plattenepitheliale Anteil stand bei *Herxheimer* dem *Krompecherschen* Basalzellenkrebs nahe. *Herxheimer* weist auf das Erhaltensein der *Langerhansschen* Inseln hin. Die Lebermetastasen bestanden im Fall *Herxheimer* nur aus Adenocarcinom, dagegen zeigten die Metastasen der Leber und der Lymphknoten im Fall *Plenge* reinen Plattenepithelkrebs.

Mamma: Die Zahl der beschriebenen Adenocancroide beträgt 3 (*Calderara, Kürsteiner, Loeb*). *Calderara* und *Loeb* fanden mikroskopisch polygonale Zellen, die *Loeb* als Vorstufe der Plattenepithelien ansprach.

Schweissdrüsen: Äusserst selten ist auch das Vorkommen von Adenocancroiden, ausgehend von den Schweissdrüsen; was leicht erklärlich ist, da das Vorkommen von reinen Schweissdrüsenadenomen und besonders Schweissdrüsenadenocarcinomen ein äusserst beschränktes ist. Adenocancroide sind hier nur zweimal beschrieben worden (*Ruge, Schiffmann*). Die Tumoren waren in beiden Fällen erbsengross, sassen in den grossen Labien. *Ruge* fand

im Tumor mikroskopisch polymorphe, *Schiffmann* polygonale Zellen mit grossem blassem Kern. Letzterer ausserdem ausserordentlich starke Infiltrationen.

Metastasen ohne Primärtumor: In drei Fällen wiesen Metastasen das mikroskopische Bild eines Adenocancroids auf (*Loeb*, *Schmorl*), ohne dass ein Primärtumor vom Bau eines Adenocancroids gefunden werden konnte. Bei *Loeb* lag dieselbe am rechten Rippenbogen und liess ausserdem mikroskopisch auffallend grosse, blasse, polygonale, kubische Zellen und reichlich Riesenzellen erkennen. Den Primärtumor konnte er, wie gesagt, nicht finden. Bei *Schmorl* lagen die Metastasen in beiden Fällen im Ovarium, in einem Fall in einem kleinzelligen Rundzellensarkom desselben. In beiden Fällen fand *Schmorl* einen Primärtumor im Uterus vom Bau eines reinen Adenocarcinoms, ausserdem bestand in einem Fall ein verhornendes Plattenepithelcarcinom der Portio.

Wir sehen also, dass das Vorkommen von Adenocancroiden ein äusserst seltenes ist. Zusammengestellt ergibt sich, die von mir neu beschriebenen Fälle einbegriffen, folgende Tabelle:

Respirationsapparat:	Bronchus	2
Magen-Darmtraktus:	Magen	5
	Duodenum	1
	Ileocoecalklappe	1
	Coecum	1
	Sigmoid	1
Harnapparat:	Niere	1
	Ureter	1
	Harnblase	1
Genitalapparat:	Cavum uteri	16
	Cervix-Portio-Teil	4
	Prostata	3
Gallenblase und *Gallengänge*		11
Pankreas		3
Mamma		3
Schweissdrüsen		2
Metastasen (ohne Adenocancroid als Primärtumor)		3

Es ist verständlich, dass das eigenartige Bild der Adenocancroide schon lange zu verschiedenen Meinungsäusserungen über ihre Entstehung geführt hat. Wie ich in meiner Zusammenstellung gezeigt habe, ist die Lokalisation der Adenocancroide sehr häufig die gleiche, wie wir sie auch bei reinen heterologen Plattenepithelcarcinomen kennen. Ich erinnere nur noch einmal daran, dass besonders im Uterus, in der Gallenblase, in dem Magen-Darmtraktus, schliesslich im Bronchialbaum Adenocancroide beschrieben worden sind, alles Stellen, die normalerweise Zylinderepithel tragen, in denen aber auch Plattenepithelcarcinome beobachtet werden. Ich werde auf diesen Punkt,

der vielleicht für die Frage der Entstehung der Adenocancroide von Wichtigkeit sein kann, später noch zurückkommen.

Jedenfalls geht aber schon aus diesen Befunden hervor, dass es gerade der plattenepitheliale Anteil sein muss, dessen Genese der Entstehung Schwierigkeiten macht.

Nach *Herxheimer* kommen folgende vier Möglichkeiten für die Entstehung heterologer Cancroide und Adenocancroide in Frage:

1. Überwachsen von Plattenepithel benachbarter Regionen auf die Zylinderepithel tragende Schleimhaut.
2. Versprengte Plattenepithelkeime.
3. Echte Metaplasie.
4. Fähigkeit der endodermalen Zylinderepithelien des katabiotischen Vorganges der Verhornung.

Ich will diese vier Punkte der Reihe nach durchsprechen und möchte als fünften Punkt die Möglichkeit erörtern, dass die Adenocancroide aus Epithelkeimen entstehen, die noch so undifferenziert sind, dass sich aus ihnen verscheidene Epithelarten entwickeln können. Da diese Erklärung der Möglichkeit einer metaplastischen Entstehung nahekommt, so werde ich auf sie bei der Besprechung der Metaplasie näher eingehen.

Die Möglichkeit des Überwachsens von Plattenepithel besteht nur für die Organe, die solchen mit Plattenepithelbekleidung direkt benachbart sind. In Frage kommen also der Magen an der Cardia, das Rectum am Anus, der Uterus am äusseren Muttermund. Derartige Wucherungen von Plattenepithel kommen an den genannten Organen tatsächlich vor und können hier auch zu stärkeren Wucherungen oder sogar zur Carcinomentstehung führen. So haben *Kaufmann* im Magen, *Bohm* im Rectum je ein Cancroid beschrieben. Auch am Uterus kennen wir derartige Plattenepithelwucherungen, allerdings meist erst dann, wenn sich Plattenepithel auf der Basis einer „glandulären Erosion" ausgebildet hat. In diesen Fällen kann im Endstadium das Schleimepithel vollkommen abgehoben oder abgestossen und das Gewebe nur vom Plattenepithel bedeckt sein. Wenn nun in solchen Fällen benachbarte Tumoren entstehen, so können diese selbstverständlich durcheinanderwachsen und somit das Bild eines Adenocancroids zeigen.

Ein Überwachsen von Plattenepithel der Haut auf die Magen-Darmteile ist uns bei Magenfisteln, bei Anus praeternaturalis (*Münter*), ausserdem bei Blasenfisteln (*Störk*, *Zuckerkandl*) bekannt. Es wäre also auch an diesen Stellen möglich, dass von benachbarten Teilen aus entstehende Carcinome durcheinanderwachsen und so Adenocancroide bilden können.

Ausser diesen Fällen, bei denen das Nebeneinanderliegen von Plattenepithel und Zylinderepithel gewissermaßen pathologisch ist, kann selbstverständlich auch überall dort, wo physiologischerweise die beiden Epithelarten aneinander grenzen dann das Bild eines Adenocancroids zustandekommen,

wenn zufällig gleichzeitig an benachbarten Stellen je ein Carcinom entsteht, und diese beiden Tumoren ineinanderwachsen.

Wenn also auch die Möglichkeit zuzugeben ist, dass das Bild des Adenocancroids an verschiedenen Stellen dadurch entstehen kann, dass zwei verschiedene an benachbarten Stellen des Organismus entstandene Carcinome durcheinanderwachsen, so ist die Möglichkeit abzulehnen, wenn ein Adenocancroid, z. B. im Bronchialbaum, in verschiedenen Teilen des Magen-Darmtractus, in der Gallenblase, im Pankreas und in der Prostata entstanden ist, also an Stellen, in denen physiologischerweise Plattenepithel überhaupt nicht vorkommt. Wie ich schon in der Einleitung erwähnte, glaube ich daher, dass es richtiger wäre, diese Fälle, bei denen es sich eigentlich um zwei Tumoren handelt, von den echten Adenocancroiden, bei denen nur ein einziger Tumor mit zwei Gewebsarten vorliegt, scharf abzugrenzen. Ich habe daher auch in meiner Zusammenstellung Tumoren ersterer Art nicht berücksichtigt.

Als zweite Möglichkeit der Entstehung gibt *Herxheimer* die Entstehung aus versprengten Plattenepithelkeimen an. Eine derartige Plattenepithelversprengung kann vorkommen an all den Körperstellen, die schon im vorigen Abschnitt erwähnt wurden, bei denen Zylinder- und Plattenepithel aneinandergrenzen, aber auch an solchen Stellen, wie z. B. an der Trachea und dem Bronchialbaum, wo in den frühen Stadien der Entwicklung nur ein mit Epithel ausgekleidetes Rohr besteht, das sich erst in der weiteren Entwicklung teilt, und bei dem sich erst im späteren Verlauf in dem einen Teil Plattenepithel, in dem anderen aber Zylinderepithel herausbildet. Z. B. wiesen *Siegert* und erst vor kurzem *Corten* wieder darauf hin, dass es durchaus verständlich ist, wenn bei der Entwicklung von Trachea und Bronchus einerseits und Oesophagus andererseits jeweils Epithelteile des einen Teils in den anderen liegen bleiben und sich heterolog differenzieren können. Ob *Lubarsch* damit, dass er hervorhebt, dass in seinem Fall eines Adenocancroids am Pylorus der plattenepitheliale Anteil das Aussehen eines Oesophaguscarcinoms hatte, sagen will, dass er an versprengte Epithelinseln vom Oesophagus her als Matrix des Tumors denkt, ist aus seiner Darstellung nicht zu ersehen. Hier will ich die Tatsache nicht unerwähnt lassen, dass auch Implantationsmetastasen von Zungen- und Oesophaguscancroiden im Magen beobachtet wurden (*Orth*), die Cancroide, hervorgegangen aus versprengten Plattenepithelinseln, vortäuschen können. Da das Uterus- und Vaginalepithel vom gemeinsamen Epithel der *Müllerschen* Gänge abstammen, ist auch hier eine Versprengung, besonders in der Nähe des äusseren Muttermundes, gegeben und beobachtet. Auch bei der Brustdrüse ist dieše Möglichkeit als Entstehungsursache sehr wahrscheinlich, denn dieselbe ist ein Abkömmling der Milchleisten genannten Epithelleisten, die aus denselben Ektodermzellen durch Einstülpung hervorgehen, wie die Epidermis der Haut. Auch in der Prostata ist das vorübergehende Auftreten von Plattenepithelien in bestimmten Stadien der Entwicklung bekannt. Bei den übrigen Organen, in denen Adenocancroide beobachtet wurden, ist schwerlich mit

einem vom Plattenepithel ausgestatteten Organ ein entwicklungsgeschichtlicher Zusammenhang zu finden. Es entstehen ja bekanntlich Gallenblase und Pankreas durch Ausstülpungen des Darmschlauches in dessen ventrales bzw. dorsales Mesenterium. Nach *Cohnheim* stellen derartige embryonal abgesprengte Zellinseln oft die Grundlage für Geschwülste dar. *Schridde* schliesst sich dieser Theorie an, jedoch bleiben nach seiner Meinung die abgesprengten Zellen in einem indifferenten Stadium liegen und erfahren erst im postembryonalen Leben eine weitere Differenzierung. *Herxheimer* geht noch weiter, indem er in der Entwicklung stehen gebliebenen indifferenten Zellkomplexen, die im normalen Verband in ihrer Differenzierung ausgeschaltet sind, die Fähigkeit zuschreibt, dieselben Wucherungen in verschiedenen Differenzierungseinrichtungen einzugehen wie abgesprengte Zellen.

Diese Ausführungen zeigen also, dass gerade an zahlreichen Stellen, an denen Adenocancroide beobachtet worden sind, Plattenepithelinseln durch entwicklungsgeschichtliche Störungen vorkommen können; dieser Zustand kann aber keineswegs beweisen, dass Adenocancroide stets gerade von derartigen Inseln abzuleiten sind. Wenn vielmehr von solchen Plattenepithelinseln ein Tumor entsteht, so müsste man daran denken, dass dieses ein Plattenepithelcarcinom sein müsste, so wie es ja auch tatsächlich an all den erwähnten Stellen vorkommt. Wollte man aber annehmen, dass auf dieser Basis ein Adenocancroid entsteht, so müsste man wieder daran denken, dass einerseits aus diesen Plattenepithelinseln ein Plattenepithelcarcinom, andererseits aus der Umgebung ein Zylinderzellencarcinom entsteht, und dann beide Tumoren durcheinanderwachsen. Wir hätten es aber dann wieder mit zwei Tumoren zu tun, die nach meiner Auffassung also nicht als eigentliche Adenocancroide bezeichnet werden dürfen.

Ähnliche Überlegungen werden auch bei der Betrachtung der Metaplasie anzustellen sein. Ich kann an dieser Stelle nicht auf alle Fragen der Metaplasie eingehen und erinnere nur daran, dass wir eine direkte und indirekte Metaplasie unterscheiden. Eine direkte Metaplasie, bei der sich also fertig ausdifferenzierte Zellen in eine andere Zellform umwandeln sollen, kann für uns gar nicht in Betracht kommen. Es käme höchstens die indirekte Metaplasie in Frage, bei der das fertige ausdifferenzierte Gewebe zerstört wird, und bei der Entwicklung neuen Gewebes ein andersartiges Gewebe entsteht. *Lubarsch* definiert den Vorgang der Metaplasie als die „Umwandlung oder den Ersatz spezifischer Zell- oder Gewebsstruktur durch andersartige ebenfalls bestimmt differenzierte, vom gleichartigen Gewebe gebildete Struktur". Die Metaplasie nach *Lubarsch* vollzieht sich also nicht an volldifferenzierten Zellen, sondern geht von den sich neubildenden weniger differenzierten Zellen, den Mutterzellen, aus, die dann durch die Tochterzellen, die eine dem Orte nicht entsprechende Differenzierungsrichtung nehmen können, heterologe Gewebe darstellen. Ein derartiges entdifferenziertes Stadium sollen bei der Mitose physiologischer Weise die Tochterzellen durchlaufen. Da diese „metaplastischen Vorgänge

stets mit neoplastischen verbunden sind" benennt sie *Lubarsch* als „Wucherung mit Umdifferenzierung". Ähnlich erklärt auch *Schridde* das Auftreten heterologer Plattenepithelien und bezeichnet dieses als „indirekte Metaplasie". Auch *Jaffé* und *Leicher* glauben im Anschluss an diese Definition, dass man von einer „Entdifferenzierung der fertigen Zellen wird absehen müssen, und vielmehr annehmen, dass die jugendlichen Zellen, die Mutterzellen der Wucherung, noch verschiedene Differenzierungspotenzen enthalten, und damit die Möglichkeit einer Ausdifferenzierung in anderer Richtung gegeben ist".

Schridde stellte folgende Beobachtung bei der Entwicklung des Oesophagusepithels an: dieses entwickelt sich über das entodermale kubische Epithel, in zweischichtiges Zylinderepithel (fünfte bis sechste Fötalwoche), in Flimmerepithel (zehnte Fötalwoche) und schliesslich unter Degeneration und Abstossung der Zellen über polyedrische helle Zellen in das endgültige, mehrschichtige, verhornende Plattenepithel; jede dieser Zellarten geht, ohne Übergänge untereinander zu bilden, geordnet nacheinander aus der Entodermzelle hervor. Aus der Reihenfolge dieses Entwicklungsganges glaubt er den Schluss ziehen zu dürfen, dass das Auftreten von Plattenepithelien an mit Zylinder- und Drüsenepithel ausgekleideten Organen eine höhere Differenzierung „Prosoplasie" bedeutet. Unter diesem Begriff würden auch u. a. die Bildung von Schleimzellen in der Gallenblase bei Gallenblasendünndarmfisteln, die Bildung von Leberzellen aus den Gallengangsepithelien bei Schwund des Leberparenchyms fallen. *Teutschländer* hat diese Studien *Schriddes* am Bronchialepithel weiter entwickelt und behauptet, dass auch das Bronchialepithel, das auf der „Stufe der Flimmerepithelbildung der Oesophagusentwicklung stehen bleibt" in der gleichen Weise wie das Oesophagusepithel, das die Schlussetappe der Entwicklung durchmacht, zur Weiterentwicklung fähig ist. Dieser „Vorgang der Epithelmetaplasie erscheint" — nach seiner Ansicht vom Standpunkt der Oesophagusentwicklung betrachtet — „als die oft ungehörige Fortsetzung oder Zuendeführung eines an dieser Stelle unter normalen Verhältnissen nicht zum letztmöglichen Abschluss gelangenden Entwicklungsgeschehens". Es erscheint jedoch „in zahlreichen Fällen zweifelhaft oder kaum möglich, zu bestimmen, ob ein bestimmtes Gewebe, gegenüber einem anderen eine höhere Differenzierungsstufe besitzt" (*Jaffé* und *Leicher*). Diese Differenzierungsstörung würde trotzdem zur Metaplasie zu rechnen sein, „zumal auch sie nur unter pathologischen Bedingungen und ganz besonders bei regenerativen Prozessen auftritt" (*Fischer-Wasels*).

Wir sehen also, dass bei all den Vorgängen, die als Metaplasie bezeichnet werden, die fertig ausdifferenzierten Zellen verschwinden und bei der Entwicklung jugendliche Zellen auftreten, die sich dann in anderer Richtung weiterdifferenzieren. Von Interesse dürfte es in diesem Zusammenhang sein, darauf hinzuweisen, dass manche Autoren gerade bei den Adenocancroiden davon sprechen, dass sie Zellen vom Typus der Basalzellen gefunden haben und daher auch die Adenocancroide als Basalzellenkrebs im Sinne *Krom-*

pechers ansehen möchten (*Roessiger*, *Teutschländer*). Es muss aber darauf hingewiesen werden, dass schliesslich Carcinome niemals von fertigen ausgereiften Zellen abgeleitet werden können. Jeder Tumor kann nur von Zellen abgeleitet werden, die noch entwicklungsfähig sind, also epitheliale Tumoren nur von der Schicht, die noch Entwicklungsmöglichkeit hat, das ist also die Basalzellenschicht. In diesem Sinne ist also eigentlich jedes Carcinom ein Basalzellencarcinom. *Fischer-Wasels* sagt hierzu: „Es gibt zu denken, dass auch alle Untersuchungen über die histogenetische Entstehung der Geschwülste, die Bildung der Geschwulstanlagen, immer wieder auf diese indifferente Zone, auf diese Cambiumzellen zurückführen". „In Wirklichkeit sagt die ganze Basalzellentheorie gar nichts weiter aus, als dass die Geschwulstwucherung von den Cambiumzellen der Gewebe ihren Ausgang nimmt, was ja früher bereits auseinandergesetzt wurde und selbstverständlich ist." Auch *Meyer* weist die Bezeichnung als „unglücklich" zurück, denn „in der Beschränkung auf das Formale genügt der Name nicht, weil die unreifen Zellen sehr verschiedene Formen annehmen und nur selten die Basalzellenform beibehalten".

Schridde konnte ferner feststellen, dass die Entodermzellen — von denen ja die meisten Organe abstammen, bei denen Adenocancroide bisher beobachtet worden sind — sich nach zwei Richtungen differenzieren können. Die Beobachtung war folgende: bei Embryonen von 105—110 mm weisen die Basalzellen im Oesophagus ihre erste Differenzierung in Form einer deutlichen fibrillären Struktur auf, die bei Embryonen von 100 mm noch den gleichen Bau im Oesophagus und Magen haben; gleichzeitig beginnt sich die erste Anlage von Magenschleimhautinseln im Magen zu entwickeln. Damit, dass diese ersten Differenzierungen der Endodermzellen zu gleicher Zeit stattfinden und dass auch im postfötalen Leben indifferente Basalzellen im Oesophagus gelegen sind (*Schridde*), ist die Möglichkeit für diese indifferenten Zellen gegeben, Zylinder- und Drüsenzellen sowie Plattenepithelien aus sich hervorgehen zu lassen und somit sowohl Zylinderzellencarcinome als auch Plattenepithelcarcinome bei atypischem Wachstum, also Adenocancroide und Cancroide, zu bilden. *Schridde* bezeichnete diesen Vorgang als „Heteroplasie". Als Heteroplasie werden auch die Plattenepithelbefunde in der Prostata und bei chronischer Gonorrhoe in der Harnröhre bezeichnet (*Fischer-Wasels*). Im Uterus ist die Frage, ob Heteroplasie oder indirekte Metaplasie vorliegt, nicht leicht zu entscheiden (*Fischer-Wasels*).

Nach diesen Ausführungen ist es verständlich, dass in den verschiedensten epithelialen Organen Epithelmetaplasien vorkommen können, und zwar muss man schon theoretisch erwarten, dass solche sowohl durch Entwicklungsstörungen als auch im späteren Leben dann entstehen können, wenn das im Leben vorhandene fertige Epithel durch irgendwelche Vorgänge zerstört, und die jungen, zur Regeneration wuchernden Zellen fortdauernd gereizt und in ihrer Differenzierung beeinträchtigt werden. Tatsächlich sind auch solche metaplastischen Vorgänge reichlich bekannt.

Wir wissen, dass die Bronchialschleimhaut u. a. bei Influenza (*Askanazy*), bei tuberkulösen (*Griffini*) und syphilitischen (*Ziegler*) Ulcerationen, bei der mit chronischem Katarrh und Emphysem einhergehenden „senilen Säbelscheidentrachea" (*Simmonds*) derartige Umwandlungen eingeht. Wir wissen ferner, dass die Uterusschleimhaut u. a. bei chronischer Endometritis (*Zeller* und *Zenker* u. a.), bei Pyometra (*Bondi*, *Frankl* u. a.), an Uteruspolypen, hier sowohl das Oberflächen- als auch das Drüsenepithel (*Oerie*) bei Inversionen (*Caruso*) in Plattenepithel metaplasiert. Bekannt ist die häufige Umwandlung des Übergangsepithels des Harnapparates in Plattenepithel im besonderen der Harnblase u. a. bei chronischen Entzündungen (*Lubarsch*) bei Ektopia vesicae (*Störk* und *Zuckerkandl*), des Nierenbeckens und der Ureteren u. a. ebenfalls bei chronischen Entzündungen (*Chiari*, *Kaufmann* u. a.) bei chronischer Gonorrhoe (*Neelsen*). Cancroide werden hier seltener gefunden (*Lubarsch*). Im Pankreas ist das Auftreten von Plattenepithelinseln in einem mittelgrossen Ausführungsgang gefunden (*Herxheimer*); desgleichen in den Drüsenschläuchen der Prostata bei chronischer Entzündung derselben (*Neller* und *Neuburger*). *Deetz* hat an 300 Gallenblasen, bei denen Cholecystitis und Cholelithiasis vorgelegen hat, untersucht, aber in keiner derartige in Plattenepithel metaplasierte Schleimhaut finden können. Auch *Lubarsch* stellt dieses Vorkommnis als äusserst seltenes hin. Nach *Fischer-Wasels* soll eine reine Plattenepithelmetaplasie ohne Tumor nicht bekannt sein, während Plattenepithelbildung bei carcinomatösen Wucherungen oft anzutreffen ist, jedoch müssten der Cancroidbildung gutartige metaplastische Vorgänge vorausgegangen sein (*Mönckeberg*). Distomiasis hepatis kann Metaplasie in Plattenepithel im Ductus Wirsungianus und in den grossen und mittelgrossen Gallengängen hervorrufen (*Kawamura*, *Nunokowa*). Dafür, dass der heterotopen Tumorbildung metaplastische Vorgänge vorausgehen, spricht der Befund von *Lubarsch*, der in einem grossen Prozentsatz von Individuen mit heterotopen Epithelwucherungen auch Carcinome fand. Dieselbe Ansicht vertritt auch *Benda*, da er neben einem Cancroid der Bronchien Pachydermiebildung feststellen konnte. Dass derartige bei chronischen Prozessen in Regeneration befindliche Epithelien die Grundlage zur atypischen Wucherung abgeben können, ist von *Watsuji* in vier Fällen erwiesen. Es sind die „Eigenschaften der Geschwulstzellen solche, wie sie auch embryonalen unreifen Zellen zukommen, und es hängt von der Differenzierungsmöglichkeit der Zellen ab, wie weit sie auch in den Geschwülsten die Eigenschaften fertiger Gewebszellen behalten". (*Jaffé*, *Leicher* und *Pfeiffer*.)

Wenn wir gesehen haben, dass einerseits jedes Carcinom aus noch undifferenzierten jugendlichen Zellen abzuleiten ist, dass andererseits aus jugendlichen, undifferenzierten, epithelialen Elementen metaplastische Epithelbildung vorkommen kann, so scheint es verständlich, dass auch Tumoren mit metaplastisch verändertem Epithel entstehen können. Ich habe schon darauf hingewiesen, dass derartig metaplastische Carcinome

beobachtet werden. Es erscheint aber weiterhin selbstverständlich, dass auch Keime von undifferenzierten Zellen die Möglichkeit haben, in weiterer Entwicklung sich nach verschiedenen Richtungen hin zu differenzieren, so dass damit die Möglichkeit gegeben ist, dass sowohl ausdifferenzierte verschiedene Epithelarten entstehen oder aber auch Tumoren sich entwickeln können, welche sich aus verschiedenen Epithelformen zusammensetzen. Wir sehen danach also, dass zwar für die Entstehung von Adenocancroiden ähnliche Vorgänge wie bei der Metaplasie maßgebend sein müssen, dass es aber abzulehnen ist, Adenocancroide etwa aus metaplastisch ausgebildetem Gewebe abzuleiten.

Auch auf experimentellem Wege gelang es, an Tieren metaplastische Veränderungen von Zylinder- und Drüsenepithel, in Plattenepithel Tumoren z. T. mit malignem Wachstum hervorzurufen.

Bashford, Lewin, Loeb konnten bei Überimpfungen von Adenocarcinom der Ratte, neben dem überimpften Adenocarcinom Plattenepithelcarcinom entstehen sehen.

Fischer-Wasels gelang es, durch Injektion von Scharlachöl in der Mamma Plattenepithelbildungen zu erzeugen.

Möller erzeugte in den Lungen von gescheckten Ratten durch Pinselungen Plattenepithelcarcinome, die er als primär und bronchogen bezeichnete.

Fütterer rief durch Operation und subcutane Injektion von Pyrogallussäure bei zwei Kaninchen Epithelmetaplasie hervor. Das mikroskopische Bild liess nach seinen Angaben deutlich das Hervorgehen des verhornenden Plattenepithels aus dem Drüsenepithel erkennen.

Teutschländer glückte es durch intravaginale Teerinjektionen bei Ratten im Uterus die Bildung von verhornenden Plattenepithelcarcinomen hervorzurufen.

Lubarsch erzeugte inselförmige verhornende Plattenepithelbildung in der Harnblase von Kaninchen durch chronische Reizung (u. a. indem er in dieselbe Kirschkerne und Gallensteine einlegte).

Zuletzt soll noch die von *Weigert* aufgestellte Theorie zur Erklärung der Adenocancroide Erwähnung finden, die *Herxheimer* als Punkt 4 anführte. *Weigert* geht hierbei auf die frühesten Stadien der Entwicklung zurück. Bekanntlich verlieren die Zellen die Fähigkeit, aus sich alle Keimblätter entstehen zu lassen, d. h. die Totipotenz, mit dem Eintreten in das Gastrulastadium, der allerersten Scheidung des inneren und äusseren Keimblattes, die Zellen werden jetzt äquipotent. Die Untersuchungen selbst bei den regenerationsfähigsten Tierchen haben gezeigt, dass von nun an das Ektoderm nur ektodermatische Bildungen, das Entoderm nur entodermatische Bildungen erzeugen kann. Es erscheint also bei dem so frühzeitigen Verlust der Entodermzellen, ektodermatische Bildungen aus sich hervorgehen zu lassen, eine Umwandlung „von Entoderm in Ektoderm als ausserordentlich unwahrscheinlich". Diesen Vorgang, falls er aber trotzdem zustande kommt, erklärt *Weigert* als einen katabiotischen, d. h. „dass es sich hier um eine besondere Art des Unterganges lebender Substanz handelt" (*Cohn*). „Es würde sich bei der Metaplasie von entodermalen Zylinderepithelien nicht sowohl um die Bildung echten

ektodermalen Epithels handeln, sondern nur um die Vortäuschung eines solchen, dadurch, dass die katabiotischen Prozesse, zu denen gewisse Zellen des äusseren Keimblattes, sozusagen von selbst, d. h. durch ihr Alter hingeführt werden, an den Entodermzellen durch äussere Momente (unbekannte Art) gewissermaßen künstlich hervorgerufen werden. Voraussetzung ist dabei freilich, dass zum mindesten gewisse Zellen des Entoderms die Fähigkeit, auf äussere Einflüsse hin die Verhornungskatabiose eintreten zu lassen, besitzen" (*Cohn*).

Meine Ausführungen zeigen also, dass das Bild eines Adenocancroids auf zweierlei Weise zustande kommen kann. Einmal dadurch, dass zweierlei verschiedene Carcinome, ein Adenocarcinom und ein Plattenepithelcarcinom, ineinanderwachsen können, dabei ist es gleichgültig, ob dieses dadurch entstanden ist, dass aus zwei benachbarten verschiedenen Epithelgeweben sich gleichzeitig ein Carcinom entwickelt hat, oder ob der eine dieser Tumoren auf durch Metaplasie entstandene oder versprengte Epithelinseln zurückzuführen ist. Diese Tumoren wären demnach nicht als echte Adenocancroide zu bezeichnen. Ich möchte vielmehr deshalb, weil in diesen Fällen das Bild eines Adenocancroids erst sekundär durch das Zusammenwachsen verschiedener Tumoren entstanden ist, vorschlagen, diese Formen als sekundäre Adenocancroide zu bezeichnen und diese damit abzugrenzen von der zweiten Gruppe, die sich von vornherein, also primär, als einheitliche Geschwulst entwickelt hat. Diese der zweiten Gruppe angehörige Tumoren wären demnach als primäre Adenocancroide zu bezeichnen. Diese echten primären Adenocancroide sind also so zu erklären, dass sie, sei es auf der Basis einer Entwicklungsstörung oder auf der Basis eines metaplastischen Vorgangs von Zellen abzuleiten sind, die noch die Potenz zu verschiedener Differenzierung besassen und somit auch in Tumoren verschiedene epitheliale Entwicklungsstufen hervorgebracht haben.

Literaturverzeichnis.

Adler: Monatsber. f. Urol. **10** (1905). — *Awoki, T.:* Virchows Arch. **258** (1925). — *Benda:* Dtsch. med. Wschr. Nr 11 (1903). — *Boedecker, F.:* Z. Krebsforsch. **24** (1926). — *Bohm:* Virchows Arch. **140** (1895). — *Breckwoldt, R.:* Z. Krebsforsch. **25** (1926). — *Buchmann:* Arch. Verdkrkh. **16** (1910). — *Calderara, A.:* Virchows Arch. **200** (1910). — *Cohn:* Inaug.-Diss. Leipzig 1903. — *Cohnheim:* Vorles. über allg. Path. Bd. 1, Berlin 1882. — *Deetz, B.:* Virchows Arch. **164** (1901). — *Fehr, A.:* Z. Krebsforsch. **32** (1930). — *Fischer-Wasels:* Münch. med. Wschr. **50** (1906); Bethe, Bergmann, Ellinger, Embden: Handb. der norm. und path. Physiol. Bd. 14, 2 (1927). — *Fischer-Wasels* und *Meyer* und *Oberndorfer* und *Hauser:* Henke u. Lubarsch: Handb. d. spez. path. Anat. u. Histol. Bd. 3, 4, 5, 7, Berlin 1931/30/29/29. — *Fütterer:* Lubarsch-Ostertag: Erg. Path. 9. Jahrg., II, (1905). — *Herxheimer:* Beitr. path. Anat. **41** (1907). — *Jaffé, R.:* Anat. u. Path. d. Spontanerkrankungen d. kl. Laboratoriumstiere, Berlin 1931. — *Jaffé, R.* und *Corten* und *Leicher* und *Pfeiffer:* Blumenfeld und Jaffé: Path. der oberen Luft- und Speisewege 1931. — *Kawamura:* Virchows Arch. **203** (1911). — *Keitler, H.:* Mschr. Geburtsh. **47** (1918). — *Krompecher:* Beitr. path. Anat. **44** (1918), **45** (1919). — *Lewin, C.:* Z. Krebsforsch. **17**

(1920). — *Lewisohn:* Z. Krebsforsch. **3** (1905). — *Loeb, P. W.:* Frankf. Z. Path. **25** (1921). — *Lubarsch:* Die Metaplasielehre u. ihre Bedeutung f. d. Geschwulstlehre 1901; Verh. dtsch. Ges. Path. 1906. — *Marchesani, W.:* Frankf. Z. Path. **30** (1924). — *Mönckeberg, J. G.:* Virchows Arch. **169** (1902). — *Münter:* Berl. klin. Wschr. Nr 39 (1909). — *Novak* und *Windholz:* Arch. Gynäk. Nr 147 (1931). — *Pässler:* Virchows Arch. **145** (1896). — *Pollack:* Arb. path. Inst. Posen 1901. — *Plenge:* Virchows Arch. **264** (1927). — *Probst:* Inaug.-Diss. Würzburg 1909; Z. Krebsforsch. **25** (1927). — *Ribbert:* Geschwulstlehre 1914. — *Roessiger:* Beitr. path. Anat. **85** (1930). — *Ruge:* Z. Geburtsh. **56** (1905). — *Scheel:* Virchows Arch. **201** (1907). — *Scheyer:* Zbl. Gynäk. **1927**, Nr 51. — *Schiffmann:* Zbl. Gynäk. **1920**, Nr 44. — *Schmorl:* Verh. dtsch. path. Ges. 8 (1904). — *Schridde:* Die ortsfremden Epithelgewebe des Menschen, Jena 1909; Virchows Arch. **138**. — *Siegert:* Virchows Arch. **129** (1892). — *Simmonds:* Münch. med. Wschr. **1898**, Nr 45; Zbl. Path. **22** (1911). — *Störk* und *Zuckerkandl:* Z. Urol. **1** (1907). — *Teutschländer:* Z. Path. **30** (1919); Dtsch. med. Wschr. **50** (1924). — *Virchow:* Virchows Arch. **97** (1884). — *Wahl, St.:* Z. Krebsforsch. **25** (1927). — *Walthard, B.:* Z. urol. Chir. **32** (1931). — *Ykeda, Y.:* „Gann" (jap.) 1912. — *Ziegler:* Lehrb. spez. path. Anat.

Printed in Germany.

Lebenslauf.

Ich, Jacob Nochimowski, Sohn des Kaufmanns Samuel Nochimowski, bin am 27. September 1907 zu Russ, Kreis Heydekrug geboren. Ich habe das Luisen-Gymnasium zu Memel besucht und an demselben am 10. März 1927 meine Reifeprüfung bestanden. Nach einem Studium von 5 Semestern an den Universitäten zu Freiburg i. Br., Berlin und Frankfurt a. M. habe ich meine ärztliche Vorprüfung an letzterer am 27. Juli 1929 abgelegt. Nach weiteren 6 Studiensemestern an den Universitäten zu Königsberg in Preußen und Berlin habe ich im Herbst des Jahres 1932 mein Staatsexamen an letzterer bestanden.